

Andrzej Januszewicz<sup>1</sup>, Magdalena Makowiecka-Cieśla<sup>1</sup>,  
Aleksander Prejbisz<sup>1</sup>, Leszek Bieniaszewski<sup>2</sup>, Marko Boh<sup>3</sup>,  
Tomasz Grodzicki<sup>4</sup>, Bożena Patera-Górniewicz<sup>5</sup>, Andrzej Tykarski<sup>6</sup>,  
Krystyna Widecka<sup>7</sup>, Andrzej Więcek<sup>8</sup>, Bogdan Wyrzykowski<sup>2</sup>,  
w imieniu Grupy Badaczy\*

PRACA ORYGINALNA

<sup>1</sup>Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii w Warszawie<sup>2</sup>Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Akademia Medyczna w Gdańsku<sup>3</sup>Krka, Medical Research Department, Novo Mesto, Slovenia<sup>4</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie<sup>5</sup>Poradnia Nadciśnienia Tętniczego w Elblągu<sup>6</sup>Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna w Poznaniu<sup>7</sup>Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany Materii, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie<sup>8</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii, Śląska Akademia Medyczna w Katowicach

\*pełna lista badaczy na końcu pracy

# Skuteczność hipotensyjna i tolerancja maleinianu amlodipiny u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym: porównanie z benzenosulfonianem amlodipiny

## Antihypertensive Efficacy and Safety of Amlodipine Maleate in the Treatment of Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension: Comparison with Amlodipine Besylate

### Summary

**Background** As a long acting, slow onset and metabolically neutral compound, calcium channel blocker amlodipine is a well established drug for the treatment of essential hypertension. The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of amlodipine in the form of maleate salt compared with amlodipine in the form of besylate salt in patients with mild to moderate essential hypertension.

**Material and methods** The study was carried out as a randomized, double blind and parallel trial. It was performed in seven study centers in Poland. Patients, aged 18 to 75 years, with diastolic blood pressure between 95

and 114 mm Hg were included in the study. All enrolled patients were given placebo once daily in a single blind fashion for two weeks. Then patients were randomly assigned to take whether amlodipine maleate or amlodipine besylate 5 mg once daily in a double blind fashion. After 6 weeks of treatment in patients whose diastolic blood pressure remained 90 mm Hg or higher, the dose of each drug was increased to 10 mg once daily. The primary efficacy variable was the mean change in diastolic blood pressure from the end of treatment measured after 12 weeks, to baseline values after placebo run-in period at week 2.

**Results** 219 patients (mean age 45.5 lat — 154 male, 65 female) were included in the final per-protocol analysis of the efficacy of the studied drugs. After 6 weeks of treatment the drug dose was increased in 47 (43%) and 51 (47%) patients in the amlodipine maleate and amlodipine besylate groups respectively ( $p = NS$ ). After 12 weeks of treatment the mean change in diastolic blood pressure in

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Januszewicz  
Klinika Nadciśnienia Tętniczego  
Instytut Kardiologii  
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa  
tel. (027) 226-43-39, faks: (027) 226-45-17

 Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1428-5851

Badanie zrealizowano dzięki grantowi naukowemu firmy KRKA.

the amlodipine maleate group was  $-17.5$  mm Hg compared to the  $-18.4$  mm Hg in the amlodipine besylate group ( $p = \text{NS}$ ). There was no difference in the percentage of patients reaching the goal of diastolic blood pressure lowering to 90 mm Hg between the studied groups (93.6% vs. 92.7%). 35 patients in the amlodipine maleate group and 47 patients in the amlodipine besylate group reported adverse reactions (28.9% vs. 37.9%,  $p = \text{NS}$ ).

## Wstęp

Antagoniści wapnia zajmują trwale miejsce w terapii nadciśnienia tętniczego, stanowiąc zróżnicowaną pod względem farmakologicznym grupę. Na podstawie najnowszych zaleceń Europejskich Towarzystw Nadciśnienia Tętniczego i Kardiologicznego (ESH i ESC) z 2003 roku oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2000 roku, antagonistów wapnia zalicza się do preparatów stosowanych jako lek pierwszego wyboru w terapii łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia tętniczego — obok diuretyków,  $\beta$ -adrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora AT1 angiotensyny II [1, 2].

Amlodipina, przedstawiciel pochodnych dihydropirydynowych, należy do jednych z najdłużej działających antagonistów wapnia, charakteryzuje się łagodnym początkiem działania hipotensyjnego i długotrwałym efektem hipotensyjnym, przekraczającym 24 godziny. Omawiany lek charakteryzuje się wysoką selektywnością względem naczyń obwodowych oraz korzystnym oddziaływaniem na krążenie wieńcowe. Powyższe właściwości oraz długi czas działania hipotensyjnego sprawiły, że jest jednym z częściej stosowanych antagonistów wapnia w monoterapii nadciśnienia tętniczego oraz w leczeniu skomplikowanym jego cięższych postaci [3, 4].

Amlodipinę w postaci maleinianu amlodipiny stosowano w terapii nadciśnienia tętniczego na przełomie lat 80. i 90. XX wieku. Należy podkreślić, że ta forma omawianego antagonisty wapnia stosowana była w jednym z ramion badania TOHMS (*Treatment of Mild Hypertension Study*), którego głównym celem było m.in. porównanie działania podstawowych grup leków obniżających ciśnienie tętnicze. Postać maleinianu amlodipiny została później zastąpiona przez postać benzenosulfonianu amlodipiny. Dotychczasowe badania I fazy wskazują jednak na biorównoważność omawianych soli amlodipiny. Benzenosulfonian i maleinian amlodipiny podane zdrowym ochotnikom charakteryzowały się porównywal-

**Conclusions** Amlodipine maleate and amlodipine besylate were equally effective in the treatment of patients with mild to moderate essential hypertension. During 12 weeks of treatment incidence of adverse reactions was comparable in the studied groups.

**key words:** amlodipine, multi-center study, antihypertensive efficacy, side effects, essential hypertension

*Arterial Hypertension 2003, vol. 7, no 3, pages 163–172.*

nym, długim okresem półtrwania, wynoszącym 40 h. Obie sole amlodipiny charakteryzowały się również porównywalnym czasem do osiągnięcia stężenia maksymalnego, wynoszącym 6 godzin [5, 6].

Należy jednak podkreślić, że w badaniach III fazy nie porównywano do tej pory omawianych soli amlodipiny. Celem przeprowadzonego badania III fazy było porównanie skuteczności hipotensyjnej i tolerancji maleinianu amlodipiny z postacią benzenosulfonianu amlodipiny.

## Materiał i metody

Badanie o charakterze prospektywnym, randomizowanym, wykonane metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych przeprowadzono w 7 ośrodkach w Polsce, włączając 263 chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Każdy pacjent uzyskał szczegółowe informacje o badaniu i podpisał świadomą zgodę na udział w nim przed jego rozpoczęciem. Protokół badania był zgodny z zasadami zawartymi w Deklaracji Helsińskiej. Badanie uzyskało zgodę Komisji Etycznej. Jego przebieg oceniany był przez niezależnych ekspertów w dziedzinie kontroli badań klinicznych.

### Kryteria włączenia lub wyłączenia

Do programu kwalifikowano chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, z ciśnieniem rozkurczowym mieszczącym się w zakresie 95–114 mm Hg i ciśnieniem skurczowym poniżej 180 mm Hg. Do programu włączano również chorych ze świeżo rozpoznany, nieleczony nadciśnieniem lub chorych z rozpoznany wcześniej nadciśnieniem, u których leczenie hipotensyjne zostało przerwane przynajmniej miesiąc przed włączeniem do programu.

Do badania nie włączono chorych z nadciśnieniem wtórnym, nadciśnieniem złośliwym, niestabilną chorobą wieńcową, przebytymi: zawałem serca (w ciągu ostatnich 6 miesięcy) lub udarem mózgu (w ciągu ostatnich 12 miesięcy), zaburzeniami ryt-

mu serca, zaburzeniami przewodzenia, z niewydolnością serca lub chorobą tętnic obwodowych. Ponadto nie włączano chorych z niewydolnością nerek lub wątroby oraz chorych na cukrzycę wymagających leczenia insuliną. Wyłączone z badania były także kobiety w ciąży lub karmiące oraz kobiety w wieku rozrodczym niestosujące antykoncepcji.

### Stosowane leczenie

Lekiem badanym w przedstawianym programie był maleinian amlodipiny w tabletkach 5 mg (Tenox, Krka). Jego skuteczność hipotensyjną i bezpieczeństwo stosowania porównano z lekiem referencyjnym — benzenosulfonianem amlodipiny w tabletkach 5 mg (Norvasc, Pfizer). Oceniany lek został umieszczony w kapsułkach o identycznej formie jak lek referencyjny. W badaniu użyto kapsułki 5 i 10 mg, zawierające lek oceniany lub referencyjny. Oznakowane opakowania z kapsułkami wraz z kopertą zawierającą kod zawartości kapsułek przekazano następnie przeprowadzającym badanie.

### Schemat badania

Badanie składało się z dwóch faz: okresu wstępnego, podczas którego chorzy otrzymywali placebo, oraz właściwego 12-tygodniowego okresu aktywnej

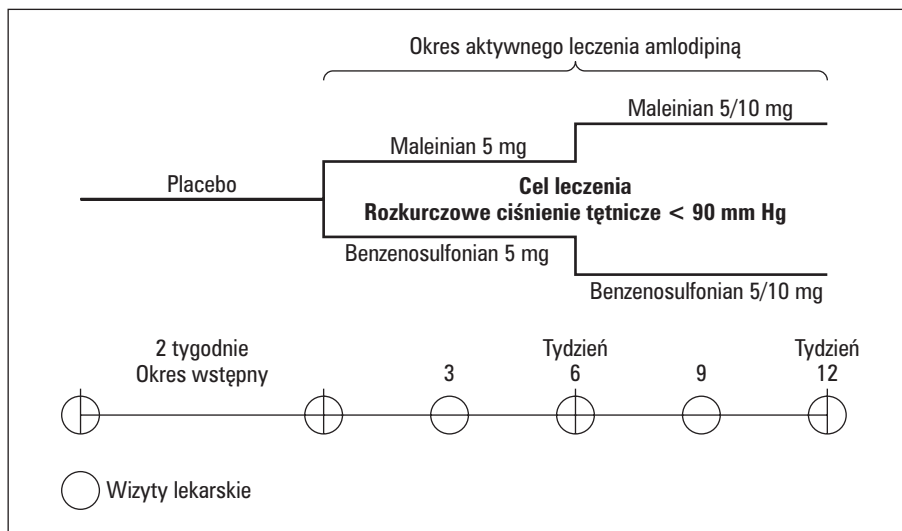
terapii lekiem ocenianym lub referencyjnym (tab. I, ryc. 1). Wizyty lekarskie odbywały się na początku każdego z dwóch okresów, a także w 3, 6, 9 i 12 tygodniu okresu aktywnego leczenia. Poza pomiarem ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca obejmowały badanie podmiotowe, przedmiotowe i ocenę tolerancji leczenia. Na początku programu wykonywano badanie elektrokardiograficzne, badanie dna oka, badania morfologiczne i biochemiczne (stężenie sodu, potasu, wapnia, kreatyniny, glukozy, bilirubiny, aktywność aminotransferaz i lipidogram). Badanie elektrokardiograficzne i badania biochemiczne były powtarzane podczas ostatniej wizyty. Po 6 tygodniach aktywnego leczenia wykonywano także oznaczenie stężenia kreatyniny i hemoglobiny, aktywności aminotransferaz i liczby płytek krwi.

Po okresie wstępnym, w trakcie którego chorzy otrzymywali placebo, 250 chorych zostało losowo przydzielonych do dwóch grup — grupy otrzymującej lek oceniany, 5 mg maleinianu amlodipiny, lub do grupy otrzymującej lek referencyjny, 5 mg benzenosulfonianu amlodipiny. Randomizacja odbywała się w ośrodku prowadzącym badanie, za pomocą systemu zapewniającego uzyskanie dwóch grup o porównywalnej charakterystyce (tzw. randomizacja zrównoważona). Chorych poinformowano, aby przyji-

**Tabela I.** Protokół badania i liczba pacjentów uczestniczących w poszczególnych etapach badania

**Table I.** Study protocol and number of patients enrolled in each part of the study

| Numer wizyty               | Tygodnie badania | Schemat wizyty   | Leczenie                      | Liczba chorych                         |   |
|----------------------------|------------------|--|-------------------------------|--|---|
|                            |                  |  |                               | Grupa otrzymująca maleinian amlodipiny | Grupa otrzymująca benzenosulfonian amlodipiny |
| -1                         | 0                | Pomiar ciśnienia<br>Badanie podmiotowe, przedmiotowe,<br>badanie EKG, dna oka,<br>badania morfologiczne<br>i biochemiczne krwi | Tabletki placebo              | 263                                    |   |
| 0                          | 2                | Pomiar ciśnienia<br>Badanie podmiotowe, przedmiotowe   | Randomizacja<br>Kapsułki 5 mg | 125                                    | 125   |
| 1                          | 5                | Pomiar ciśnienia<br>Badanie podmiotowe, przedmiotowe   | Kapsułki 5 mg                 | 121                                    | 124   |
| 2                          | 8                | Pomiar ciśnienia<br>Badanie podmiotowe, przedmiotowe<br>wybrane badania morfologiczne<br>i biochemiczne krwi                   | Kapsułki 5 lub 10 mg          | 114                                    | 118   |
| 3                          | 11               | Pomiar ciśnienia<br>Badanie podmiotowe, przedmiotowe   | Kapsułki 5 lub 10 mg          | 114                                    | 116   |
| 4                          | 14               | Pomiar ciśnienia<br>Badanie podmiotowe, przedmiotowe<br>badanie EKG, badania morfologiczne<br>i biochemiczne krwi              | Zakończenie leczenia          | 114                                    | 112   |
| Końcowa analiza protokołów |                  | —  | —                             | 110                                    | 109   |



**Rycina 1.** Schemat badania  
**Figure 1.** Trial profile

mowali lek raz dziennie, rano, w godzinach 7.00–10.00. Po 6 tygodniach leczenia u chorych, u których nie uzyskano obniżenia wartości ciśnienia rozkurczonego poniżej 90 mm Hg, zwiększano dawkę leku do 10 mg maleinianu lub benzenosulfonianu amlodipiny.

Wizyty lekarskie odbywały się zawsze w godzinach 7.00–10.00 rano. Ciśnienie tętnicze mierzono za pomocą sfignomanometru rtęciowego (pomiar na prawym ramieniu w pozycji siedzącej po co najmniej 5-minutowym odpoczynku, 3-krotnie w odstępach 2-minutowych, po 24 h od przyjęcia ostatniej dawki leku).

Kryterium skuteczności leczenia stanowiło obniżenie wyjściowego ciśnienia rozkurczonego (po 2 tygodniach otrzymywania placebo). Normalizację ciśnienia definiowano jako wysokość ciśnienia rozkurczonego poniżej 90 mm Hg.

### Kryteria oceny badania

Głównym kryterium oceny badania było porównanie względnego średniego obniżenia rozkurczonego ciśnienia tętniczego w badanych grupach, wyrażonego jako różnica pomiędzy ciśnieniem rozkurczowym mierzonym w trakcie wizyt 0 i 4.

Dodatkowym kryterium oceny badania było porównanie względnych średnich obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca w badanych grupach, wyrażonych jako różnica pomiędzy wartościami tych parametrów mierzonymi w trakcie wizyt 0 i 4. Dokonano także oceny skuteczności przeciwnadciśnieniowej (osiągnięcie docelowych wartości rozkurczonego ciśnienia tętniczego).

Ocenę tolerancji leczenia przeprowadzono w trakcie wizyt 1, 2, 3 i 4 na podstawie analizy ujawnionych w czasie wizyt działań niepożądanych, które wystąpiły w czasie zażywania leku. Związek przyczynowo-skutkowy między lekiem a jego działaniami niepożądanymi był co najmniej możliwy, to znaczy nie mógł być wykluczony.

### Analiza danych

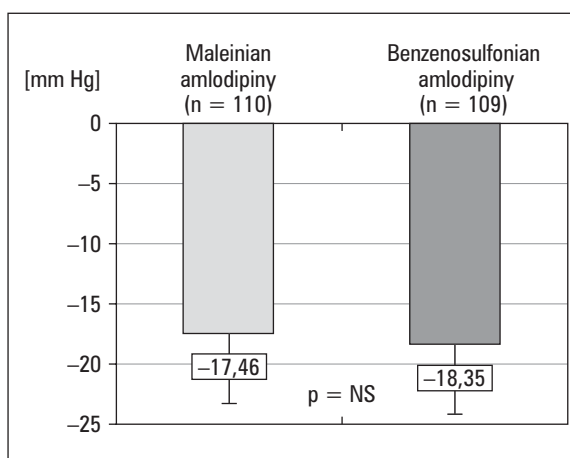
Do 2-tygodniowego okresu wstępnego, podczas którego chorzy otrzymywali placebo (tab. I), zakwalifikowano 263 osób. Wśród tych chorych 13 pacjentów nie spełniło kryteriów włączenia lub obecne było jedno z kryteriów wyłączenia z badania, lub chorzy nie zgłosili się na kolejną wizytę. Podczas wizyty 0 pozostałych 250 chorych losowo przydzielono do dwóch grup otrzymujących lek oceniany lub lek referencyjny. Na wizytę 1 nie zgłosiło się 5 pacjentów. Pozostałych 245 chorych włączono do analizy tolerancji leczenia według modelu ITT (*intention to treat*) — wszyscy poddani randomizacji chorzy, którzy odbyli przynajmniej jedną wizytę kontrolną, w trakcie której oceniono wysokość ciśnienia tętniczego i uzyskano informacje na temat tolerancji leczenia. Badanie ukończyło (wizyta 4) 114 chorych z grupy otrzymującej lek oceniany i 112 chorych z grupy otrzymującej lek referencyjny — łącznie 226 chorych. W przypadku 7 pacjentów wykazano podczas końcowej oceny protokołów badań naruszenie protokołu badania. W związku z tym, końcowej analizie skuteczności leczenia hipotensyjnego, według modelu PP, (*per protocol*), poddano 219 chorych.

Do obliczeń uzyskanych wyników posłużono się pakietem statystycznym SAS (wersja 8.1; SAS Institute, Stany Zjednoczone). W celu oceny grupy obliczono średnie arytmetyczne, podając dodatkowo odchylenie standardowe. Istotność statystyczną obserwowanych różnic pomiędzy uzyskanymi wynikami obliczono za pomocą testu *t*-Studenta. W przypadku zmiennych niezależnych dyskretnych posługiwano się testem niezależności  $\chi^2$ . Istotność statystyczną różnicy pomiędzy zmiennymi sparowanymi obliczono, posługując się sparowanym testem *t*-Studenta i testem rang Wilcoxona. Hipotezą zerową badania była nierównoważność efektów hipotensyjnych stosowanych leków. Przy zakładanej liczebności badanych grup hipoteza ta mogła być potwierdzona przy różnicy średniego obniżenia ciśnienia rozkurczowego, przekraczającej 4 mm Hg. Uzyskane wyniki uznawano za istotne statystycznie, gdy  $p < 0,05$ .

## Wyniki

### Ocena skuteczności hipotensyjnej

Końcowej analizie skuteczności hipotensyjnej ocenianego i referencyjnego leku poddano 219 chorych (średnia wieku 45,5 roku — 154 mężczyzn i 65 kobiet), odpowiednio 110 i 109 chorych w badanych grupach. Chorzy w porównywanych grupach nie różnili się wiekiem, wskaźnikiem masy ciała, częstością występowania chorób współistniejących, wysokością ciśnienia tętniczego podczas wizyty 0. Po 6 tygodniach terapii 47 chorych leczonych maleinianem amlodipiny (43% tej grupy) i 51 chorych leczonych benzenosulfonianem



**Rycina 2.** Obniżenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego po 12 tygodniach leczenia

**Figure 2.** Diastolic blood pressure decrease after 12 weeks of treatment

amlodipiny (47% tej grupy) wymagało zwiększenia dawki leku do 10 mg z powodu nieosiągnięcia docelowej wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego ( $p = NS$ ).

Ocena głównego kryterium oceny badania wykazała, że chorzy leczeni maleinianem i benzenosulfonianem amlodipiny charakteryzowali się porównywalnym obniżeniem rozkurczowego ciśnienia tętniczego po 12 tygodniach terapii (ryc. 2, tab. II). Różnica w obniżeniu rozkurczowego ciśnienia tętniczego była mniejsza niż 1 mm Hg (95% CI  $-0,65$  —  $2,90$  mm Hg). Hipoteza zerowa o nierównoważności efektów hipotensyjnych stosowanych leków została odrzucona ( $p < 0,001$ ). Również w odniesieniu do pozostałych kryteriów oceny badania — obniżenia skurczowego

**Tabela II.** Ocena skuteczności hipotensyjnej porównywanych soli amlodipiny

**Table II.** Antihypertensive efficacy of compared drugs

|   | Chorzy leczeni         |                               |    |
|---|------------------------|-------------------------------|----|
|   | Maleinianem amlodipiny | Benzenosulfonianem amlodipiny | p  |
| Liczba chorych  | 110                    | 109                           | –  |
| <b>Główne kryterium oceny badania</b>                                   |                        |                               |    |
| Obniżenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego* [mm Hg]                   | $-17,5 \pm 6,1$        | $-18,4 \pm 5,4$               | NS |
| <b>Dodatkowe kryteria oceny badania</b>                                 |                        |                               |    |
| Obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego* [mm Hg]                     | $-21,1 \pm 12,3$       | $-21,1 \pm 12,7$              | NS |
| Obniżenie częstości akcji serca* (uderzenia/min)                        | $-1,2 \pm 8,5$         | $-0,6 \pm 9,0$                | NS |
| Pacjenci, u których rozkurczowe ciśnienie tętnicze $< 90$ mm Hg — n (%) | 103 (93,6)             | 101 (92,7)                    | NS |

\*wartość zmierzona podczas wizyty 0 — wartość zmierzona podczas wizyty 4

**Tabela III.** Charakterystyka chorych w badanych podgrupach

**Table III.** Characteristics of patients in the studied groups

|  | Chorzy leczeni         |                               |
|--|------------------------|-------------------------------|
|  | Maleinianem amlodipiny | Benzenosulfonianem amlodipiny |
| Liczba chorych                           | 121                    | 124                           |
| Kobiety/Mężczyźni                        | 37/84                  | 41/83                         |
| Wiek (lata)                              | 43,0 ± 12,4            | 43,7 ± 12,7                   |
| Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ] | 26,8 ± 4,2             | 27,4 ± 3,9                    |
| Otyłość*                                 | 17,4%                  | 21,8%                         |
| Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]     | 154 ± 10,4             | 153,5 ± 9,8                   |
| Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]   | 101,4 ± 3,6            | 101,8 ± 3,7                   |

p = NS dla porównania wszystkich parametrów pomiędzy obiema grupami  
 \*wskaźnik masy ciała > 30 kg/m<sup>2</sup>

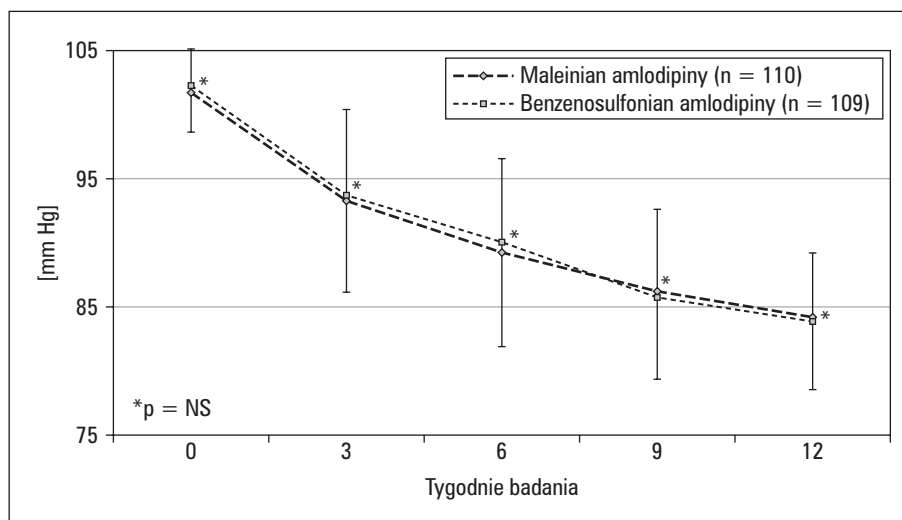
ciśnienia tętniczego, obniżenia częstości akcji serca, osiągnięcia docelowych wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego — nie zaobserwowano różnic pomiędzy pacjentami leczonymi badanymi solami amlodipiny (tab. II). Średnie wartości rozkurczowego i skurczowego ciśnienia tętniczego podczas kolejnych wizyt były porównywalne w badanych grupach (odpowiednio ryc. 3 i 4).

W obu badanych grupach zaobserwowano znaczne statystycznie obniżenie wysokości rozkurczowego ciśnienia tętniczego podczas wizyt 1, 2, 3 i 4 w porównaniu z wartościami ciśnienia tętniczego podczas wizyty 0 (p < 0,001 dla wszystkich porównań). Częstość akcji serca nie różniła się istotnie po-

między wizytą 0 a wizytami 1, 2, 3 i 4 w obu porównywanych grupach (p = NS).

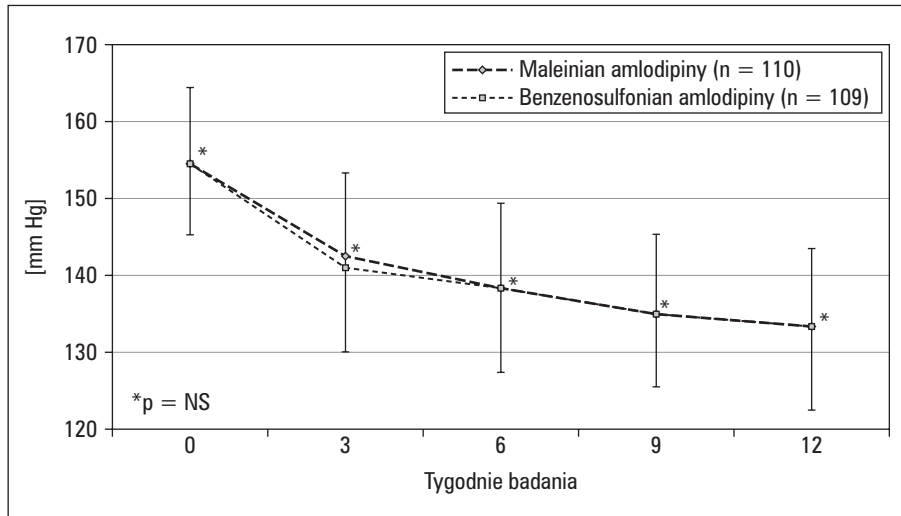
#### Ocena tolerancji leczenia

Końcowej analizie tolerancji leczenia poddano 245 chorych (średnia wieku 45,6 roku — 167 mężczyzn, 78 kobiet), losowo przydzielonych do badanych grup, którzy zgłosili się na przynajmniej jedną wizytę kontrolną. Charakterystyka omawianych chorych w podziale na badane grupy została przedstawiona w tabeli III. Chorzy w porównywanych grupach nie różnili się wiekiem, wskaźnikiem masy ciała, częstością występowania chorób współistniejących, wysokością ciśnienia tętniczego podczas wizyty 0.



**Rycina 3.** Wysokość rozkurczowego ciśnienia tętniczego w trakcie 12 tygodni obserwacji

**Figure 3.** Diastolic blood pressure level during 12 weeks of treatment



**Rcyna 4.** Wysokość skurczowego ciśnienia tętniczego w trakcie 12 tygodni obserwacji  
**Figure 4.** Systolic blood pressure level during 12 weeks of treatment

W trakcie badania zaobserwowano łącznie 129 działań niepożądanych, które wystąpiły u 35 chorych w grupie maleinianu amlodipiny i u 47 chorych w grupie benzenosulfonianu amlodipiny (28,9% vs. 37,9%;  $p = NS$ ). Do najczęściej występujących działań niepożądanych należały: ból głowy, obrzęki w obrębie kończyn dolnych i zaczerwienienie twarzy (tab. IV). Większość działań niepożądanych miała łagodny i umiarkowany charakter i wystąpiła w trakcie pierwszych 6 tygodni leczenia. Działania niepożądane były przyczyną zakończenia terapii u 3 chorych (2,4%) w grupie otrzymującej maleinian

amlodipiny i u 2 chorych (1,6%) w grupie otrzymującej benzenosulfonian amlodipiny.

## Dyskusja

Amlodipina, przedstawiciel pochodnych dihydropirydynowych, należy do jednych z najdłużej działających antagonistów wapnia, charakteryzuje się łagodnym początkiem działania hipotensyjnego i długotrwałym efektem hipotensyjnym, przekraczającym 24 godziny. Wynika to z długiego okresu półtrwania

**Tabela IV.** Działania niepożądane podczas 12-tygodniowej obserwacji  
**Table IV.** Adverse reactions during 12 weeks treatment

| Ilość zdarzeń (%) | Chorzy leczenia                  |   | p  |
|-------------------|----------------------------------|---|----|
|                   | Maleinianem amlodipiny (N = 121) | Benzenosulfonianem amlodipiny (N = 124) |    |
| Ból głowy         | 11 (9,1)                         | 16 (12,9)                               | NS |
| Obrzęki           | 10 (8,3)                         | 8 (6,5)                                 | NS |
| Zaczerwienienie   | 7 (5,8)                          | 8 (6,5)                                 | NS |
| Wzrost AIAT       | 8 (6,6)                          | 10 (8,1)                                | NS |
| Wzrost AspAT      | 5 (4,1)                          | 7 (5,6)                                 | NS |
| Kołatanie serca   | 2 (1,6)                          | 4 (3,2)                                 | NS |
| Wysypka           | 2 (1,6)                          | 4 (3,2)                                 | NS |
| Zmęczenie         | 1 (0,8)                          | 2 (1,6)                                 | NS |
| Tachykardia       | 0 (0)                            | 3 (2,4)                                 | NS |
| Zaparcia          | 2 (1,6)                          | 0 (0)                                   | NS |

AIAT — aminotransferaza alaninowa, AspAT — aminotransferaza asparaginianowa

leku, wynoszącego 35–46 godzin, oraz osiągnięcia równomiernego stężenia leku we krwi. W badaniach własnych, opartych na całodobowym pomiarze ciśnienia tętniczego, wykazano skuteczność hipotensyjną amlodipiny i brak niekorzystnego wpływu na profil dobowy ciśnienia tętniczego krwi [3, 7, 8].

W badaniach klinicznych wykazano korzystny wpływ amlodipiny na regresję przerostu mięśnia lewej komory oraz cofanie się rozwoju niekorzystnych zmian w układzie naczyniowym. Na podkreślenie zasługuje fakt, że omawiany antagonistą wapnia został włączony do wielu dużych, wielośrodkowych badań klinicznych. Do najważniejszych należą: wspomniane już badanie TOHMS oraz *Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation* (PRAISE), *Circadian Anti-Ischemia Program in Europe* (CAPE), *Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial* (PREVENT) oraz niedawno zakończone *Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT). Ponadto należy wymienić *Amlodipine Cardiovascular Community Trial* (ACCT), *Ambulatory Blood Pressure and Treatment of Hypertension* (ABPTH) oraz *Swiss International Study on Silent Ischemia II* (SWISSI II) [4].

Należy zaznaczyć, że dotychczas amlodipinę stosowano w postaci dwóch soli — benzenosulfonianu i maleinianu amlodipiny. Formę maleinianu amlodipiny oceniano w programie TOMHS. W pozostałych badaniach stosowano formę benzenosulfonianu amlodipiny.

W programie TOMHS, trwającym przez okres 4 lat uczestniczyło ponad 900 chorych z łagodnym nadciśnieniem pierwotnym. Oceniano efekt przeciwnadciśnieniowy, tolerancję oraz wpływ na powikłania narządowe i profil metaboliczny przedstawicieli pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych: diuretyku,  $\beta$ -adrenolityka,  $\alpha$ -adrenolityka, antagonisty wapnia i inhibitora konwertazy angiotensyny, reprezentowanych odpowiednio przez chlortalidon, acebutolol, doksazosynę, amlodipinę (w postaci maleinianu) oraz enalapryl. W omawianym badaniu stwierdzono skuteczność hipotensyjną amlodipiny, korzystny wpływ na profil lipidowy oraz najwyższy odsetek chorych — 83% pacjentów przyjmujących lek w dawce 5 mg raz/d. — kontynuujących leczenie omawianym antagonistą wapnia [6].

Niedawno ogłoszone wyniki badania ALLHAT, w którym uczestniczyło ponad 33 tysiące chorych, są szczególnie interesujące i wzbudziły liczne komentarze na łamach prasy specjalistycznej. W omawianym programie oceniano wpływ przedstawicieli „nowszych” grup preparatów hipotensyjnych — lisinoprylu i amlodipiny (postać benzenosulfonianu) — z przedstawicielem „starszych” preparatów — chlortalidone — na powikłania narządowe i profil metabo-

liczny. Nie wykazano różnicy w częstości występowania głównego punktu końcowego (zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem) u chorych otrzymujących lisinopril lub amlodipinę w porównaniu z chorymi otrzymującymi chlortalidon. Należy podkreślić, że w grupie otrzymującej amlodipinę, uzyskano istotnie niższe stężenie cholesterolu całkowitego na końcu badania, rzadsze występowanie nowych przypadków cukrzycy i większą frakcję filtracji kłębuszkowej niż u chorych otrzymujących chlortalidon. Powyższe wyniki wskazują na obojętny wpływ amlodipiny na gospodarkę węglowodanową i lipidową. Podkreślany jest porównywalny odsetek chorych, u których działania niepożądane były powodem przerwania leczenia w grupach otrzymujących amlodipinę i chlortalidon [9].

W prospektywnych badaniach klinicznych wykazano korzystny wpływ maleinianu amlodipiny (program TOHMS) i benzenosulfonianu amlodipiny (m.in. program ALLHAT) na zapobieganie powikłaniom nadciśnienia tętniczego [6, 9].

Wyniki badania III fazy przeprowadzonego przez autorów wskazują na porównywalny efekt hipotensyjny maleinianu i benzenosulfonianu amlodipiny u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Na uwagę zasługuje wysoki odsetek chorych, u których osiągnięto normalizację wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego, wynoszący w obydwu badanych grupach ponad 90%. Należy również podkreślić, że w toku leczenia obydwoma solami amlodipiny nie obserwowano oddechowego przyspieszenia czynności serca.

Obserwacje kliniczne, oparte na ocenie dużych liczebnie grup chorych z nadciśnieniem tętniczym, wskazują na dobrą tolerancję amlodipiny w toku jej przewlekłego podawania. Do najczęściej zgłaszanych objawów ubocznych należą bóle głowy, zaczerwienienie skóry, obrzęki w okolicy kostek lub przyspieszenie czynności serca. Ważny jest również fakt, że omawiany antagonistą wapnia nie powoduje uczucia zmęczenia oraz nie upośledza zdolności do wykonywania wysiłku fizycznego u chorych z nadciśnieniem tętniczym [8].

W jednym z włoskich badań częstość objawów niepożądanych oceniono na 15,6%, które u 3,6% chorych były powodem przerwania leczenia. W metaanalizie 16 badań klinicznych, do której włączono 9638 chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz 3193 pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, częstość objawów ubocznych stwierdzono u 15% chorych, z czego u 3% były one powodem przerwania leczenia [4].

W prezentowanym badaniu u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym w trakcie 12-tygodniowego okresu leczenia maleinianem lub benzenosulfonianem amlodipiny działania



niepożądane wystąpiły u porównywalnego odsetka chorych. Z powodu objawów niepożądanych przerwano terapię u odpowiednio 3 i 2 chorych w badanych grupach (2,4% i 1,6%). Należy jednak podkreślić, że odsetek najczęściej występujących objawów niepożądanych był zbliżony do tych obserwowanych w innych badaniach klinicznych.

## Wnioski

Uzyskane wyniki wskazują, że:

1. Maleinian amlodipiny i benzenosulfonian amlodipiny stosowane w monoterapii u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym charakteryzują się porównywalną wysoką skutecznością hipotensyjną.
2. Porównywane sole amlodipiny charakteryzują się porównywalną częstością działań niepożądanych w trakcie 12-tygodniowego okresu leczenia.

## Streszczenie

**Wstęp** Amlodipina należy do jednych z najdłużej działających antagonistów wapnia, charakteryzuje się łagodnym początkiem działania hipotensyjnego i długotrwałym efektem hipotensyjnym, przekraczającym 24 godziny. Celem przeprowadzonego badania III fazy było porównanie skuteczności hipotensyjnej i tolerancji dwóch form amlodipiny — maleinianu amlodipiny i benzenosulfonianu amlodipiny — u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

**Materiał i metody** Badanie o charakterze prospektywnym, randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, wykonano w 7 ośrodkach w Polsce. Do programu włączano chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, z ciśnieniem rozkurczowym mieszczącym się w zakresie 95–114 mm Hg i ciśnieniem skurczowym poniżej 180 mm Hg. Po okresie wstępnym, w trakcie którego chorzy otrzymywali placebo, 250 losowo chorych przydzielono do dwóch grup — grupy otrzymującej lek oceniany, maleinian amlodipiny (Tenox, Krka) w dawce 5 mg, lub do grupy otrzymującej lek referencyjny, benzenosulfonian amlodipiny (Norvasc, Pfizer) w dawce 5 mg. Po 6 tygodniach leczenia u chorych, u których nie uzyskano obniżenia wartości ciśnienia rozkurczowego poniżej 90 mm Hg, zwiększono dawkę leku do 10 mg maleinianu lub benzenosulfonianu amlodipiny. Głównym kryterium oceny

badania było porównanie względnego średniego obniżenia rozkurczowego ciśnienia tętniczego w badanych grupach, wyrażonego jako różnica pomiędzy ciśnieniem rozkurczowym na początku i na końcu 12-tygodniowego okresu leczenia.

Dodatkowymi kryteriami oceny badania było porównanie względnego średniego obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca w badanych grupach, wyrażonych jako różnica pomiędzy wartościami tych parametrów zmierzonymi na początku i na końcu 12-tygodniowego okresu leczenia. Dokonano także oceny skuteczności hipotensyjnej ocenianej uzyskaniem docelowych wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

**Wyniki** Końcowej analizie skuteczności hipotensyjnej leku, ocenianego i referencyjnego benzenosulfonianu amlodipiny, poddano 219 chorych (średnia wieku 45,5 roku — 154 mężczyzn i 65 kobiet), odpowiednio 110 i 109 chorych w badanych grupach. Po 6 tygodniach leczenia u 47 chorych leczonych maleinianem amlodipiny (43% tej grupy) i u 51 chorych leczonych benzenosulfonianem amlodipiny (47% tej grupy) należało zwiększyć dawkę leku do 10 mg. Oceniając główne kryterium badania, wykazano, że chorzy leczeni maleinianem i benzenosulfonianem amlodipiny charakteryzowali się podobnym obniżeniem rozkurczowego ciśnienia tętniczego po 12 tygodniach leczenia, wynoszącym odpowiednio  $-17,5 \pm 6,1$  mm Hg i  $-18,4 \pm 5,4$  mm Hg ( $p = \text{NS}$ ). W odniesieniu do pozostałych kryteriów oceny — obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego ( $-21,1 \pm 12,3$  vs.  $-21,1 \pm 12,7$  mm Hg;  $p = \text{NS}$ ), obniżenie częstości akcji serca, osiągnięcie docelowego rozkurczowego ciśnienia tętniczego (93,6% vs. 92,7%) — nie zaobserwowano różnic pomiędzy pacjentami leczonymi badanymi solami amlodipiny. W trakcie badania zaobserwowano łącznie 129 działań niepożądanych, które wystąpiły u 35 chorych w grupie maleinianu amlodipiny i u 47 chorych w grupie benzenosulfonianu amlodipiny (28,9% vs. 37,9%;  $p = \text{NS}$ ).

**Wnioski** Uzyskane wyniki wskazują, że maleinian amlodipiny i benzenosulfonian amlodipiny stosowane w monoterapii u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym charakteryzują się porównywalną wysoką skutecznością hipotensyjną.

Porównywane sole amlodipiny charakteryzują się porównywalną częstością działań niepożądanych w trakcie 12-tygodniowego okresu leczenia.

**słowa kluczowe:** amlodipina, badanie wieloośrodkowe, skuteczność hipotensyjna, działania niepożądane, nadciśnienie tętnicze

*Nadciśnienie Tętnicze 2003, tom 7, nr 3, strony 163–172.*

## Pełna lista badaczy:

**Warszawa:** Andrzej Januszewicz (główny badacz), Magdalena Makowiecka-Cieśla (koordynator), Aleksander Prejbisz

**Gdańsk:** Bogdan Wyrzykowski (koordynator), Leszek Bieniaszewski, Piotr Kruszewski, Katarzyna Kunicka, Joanna Neubauer-Geryk, Ewa Świerblewska  
**Elbląg:** Bożena Patera-Górnikiewicz (koordynator), Małgorzata Ciesielska

**Katowice:** Andrzej Więcek (koordynator), Joanna Ficek, Tomasz Irzyniec, Łukasz Nowak

**Kraków:** Tomasz Grodzicki (koordynator), Dariusz Kubicz, Mirosław Nęcki, Anna Skalska

**Poznań:** Andrzej Tykarski (koordynator), Beata Begier-Kraśńska, Paweł Łopatka

**Szczecin:** Krystyna Widecka (koordynator), Tomasz Miazgowski

## Piśmiennictwo

1. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
2. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze 2000 (supl. B):* B1–B4.
3. Adamska-Dyniewska H. Amlodypina — długodziałający, specyficzny antagonistą wapnia. W: Adamska-Dyniewska H. (red.). *Leki współczesne, które warto znać.* Wydawnictwo Towarzystwa Terapii Monitorowanej, Łódź 1995.
4. Januszewicz A., Kabat M. Amlodypina — współczesne miejsce w terapii nadciśnienia tętniczego. *Problemy Terapii Monitorowanej 2001; 12 (supl. 2):* 46–50.
5. Rynkiewicz A. i wsp. The bioequivalence study of two 10 mg amlodipine formulations in healthy volunteers. 2001. Data on file.
6. Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J. i wsp. Treatment of mild hypertension study: final results. *JAMA* 1993; 270: 713–724.
7. Meredith P., Elliot H. Amlodipine: clinical relevance of a unique pharmacokinetic profile. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993; 22 (supl. A): 6–8.
8. Januszewicz A. *Nadciśnienie tętnicze.* Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2002.
9. ALLHAT Officers. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker *vs.* diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.